

# la revue du praticien

**SUPPLÉMENT**  
**AU N° 7**  
**SEPTEMBRE 2012**  
**TOME 62**

## LES CAHIERS DU MÉDICAMENT

SOMMAIRE/SUMMARY

### 1 ▣ Inhibiteurs de la rénine : où en est-on ?

Matthieu Monge, Michel Azizi

### 3 ▣ Spasticité : la toxine botulique est efficace quelle que soit la marque

Sophie Sangla

### 5 ▣ Fingolimod : pour certaines formes très actives de sclérose en plaques à condition d'être manié avec précaution

Dominique Chaboud-Audry

### 1 ▣ Renin inhibitors : what's up?

Matthieu Monge, Michel Azizi

### 3 ▣ Spasticity: the botulinum toxin is effective regardless of the brand

Sophie Sangla

### 5 ▣ Fingolimod : in certain very active forms of multiple sclerosis, but handled with care

Dominique Chaboud-Audry

## Inhibiteurs de la rénine : où en est-on ?

**Matthieu Monge, Michel Azizi**

AP-HP, hôpital Européen Georges-Pompidou, service d'hypertension artérielle et de médecine vasculaire, 75015 Paris ; Université Paris-Descartes, 75006 Paris ; Inserm, centre d'investigation clinique 9201, 75015 Paris, France. ▣ michel.azizi@egp.aphp.fr

Le développement des inhibiteurs directs de la rénine a été un processus lent et complexe, et l'aliskiren est le seul dont le développement clinique a abouti à une mise sur le marché en 2009 en France aux doses de 150 et 300 mg/j seul ou en association fixe avec l'hydrochlorothiazide 12,5 et 25 mg, avec comme indication l'hypertension artérielle (HTA) essentielle de l'adulte. Mais en l'absence de données sur la prévention des événements cardiovasculaires et rénaux, la Commission de la transparence considère que l'aliskiren ne fait pas partie des traitements de première intention de l'HTA et n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

### Un essai prématurément interrompu

L'efficacité à long terme de l'aliskiren dans la protection néphrologique et la prévention cardiovasculaire à long terme ont été testées dans l'essai ALTITUDE.<sup>1</sup> Cet essai multicentrique randomisé, contrôlé en double insu contre placebo, a inclus 8 600 patients ayant un diabète de type 2 (âge ≥ 35 ans) à risque élevé d'événements cardiovasculaires et rénaux. Les patients ont reçu, soit 300 mg/j d'aliskiren, soit un placebo en plus de leur traitement cardiovasculaire optimal qui devait inclure un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARA2). L'essai a été prématurément interrompu le 20 décembre 2011 après un délai médian de 27 mois sur recommandation du comité de surveillance indépendant pour les deux raisons suivantes :<sup>2</sup>

- l'absence de bénéfice de l'aliskiren ajouté au traitement standard comprenant un IEC ou un ARA2 (futilité) ;
- l'augmentation de l'incidence des événements indésirables sévères (insuffisance rénale, hyperkaliémie, hypotension) et, de façon plus surprenante, d'accidents vasculaires cérébraux non mortels dans le groupe « aliskiren » par rapport au placebo. Une évaluation soigneuse de ces événements indésirables par l'agence européenne du médicament et la *Food and Drug Administration* aux États-Unis est en cours.<sup>2</sup>

Le risque accru de survenue d'une insuffisance rénale aiguë et/ou d'une hyperkaliémie d'un blocage plus complet du système rénine-angiotensine (SRA) par une combinaison d'aliskiren avec un IEC ou ARA2 était attendu compte tenu des éléments suivants :

- les caractéristiques des patients inclus dans l'essai qui cumulaient au moins 3 facteurs de risque d'hyperkaliémie (un diabète de type 2 accompagné d'un hyporéninisme-hypoaldostéronisme, une carence en insuline et une insuffisance rénale<sup>3</sup>) ;
- les conséquences physiopathologiques connues du double blocage du SRA dans des modèles animaux et chez l'homme,<sup>4</sup> en particulier dans des conditions où l'hémodynamique systémique ou rénale sont très rénine-dépendantes (déplétion sodée) ;
- la suppression des concentrations d'aldostérone plasmatique plus marquée avec l'aliskiren qu'avec les IEC et/ou les ARA2,<sup>5</sup> phénomène amplifié par le double blocage du SRA ;<sup>3, 5</sup>

## ► Inhibiteurs de la rénine : où en est-on ?

- le risque accru d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie rapporté dans l'essai ASPIRE qui n'a, par ailleurs, rapporté aucun bénéfice cardiovasculaire de la combinaison d'aliskiren à un IEC ou un ARA2 chez les patients à haut risque ayant eu un infarctus du myocarde ;<sup>6</sup>
- le risque connu d'insuffisance rénale (risque relatif [RR] : 2,12), d'hyperkaliémie (RR : 4,17) et d'hypotension symptomatique (RR : 1,91) d'un blocage plus complet du SRA par la combinaison d'un IEC et d'un ARA2 chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.<sup>7</sup>

Le risque d'hyperkaliémie avec la combinaison de l'aliskiren avec un IEC ou un ARA2 a été quantifié dans une méta-analyse de 10 essais contrôlés randomisés qui incluait une population hétérogène de 4 817 patients atteints de diverses pathologies.<sup>8</sup> Cette méta-analyse a confirmé le risque accru d'hyperkaliémie (> 5,5 mmol/L) associé à un traitement de 8 à 36 semaines par un double blocage du SRA avec l'aliskiren et les IEC ou les ARA2 (RR : 1,58, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,24-2,2 par rapport à un IEC ou un ARA2 en monothérapie ou 1,67, IC à 95 % : 1,01-2,79 par rapport à une monothérapie par aliskiren).<sup>8</sup> Le risque était limité à la survenue d'une hyperkaliémie modérée (5,5 à 5,9 mmol/L) et non d'une hyperkaliémie sévère (> 6 mmol/L), mais la plupart des essais ont exclu les patients à risque élevé d'hyperkaliémie (> 5,1 mmol/L et une altération de la fonction rénale).<sup>8</sup>

### Pas d'association avec un IEC ou un ARA2

Cette méta-analyse n'a pas trouvé d'augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë (créatinine sérique > 176,8 mmol/L) sous double blocage SRA avec l'aliskiren,<sup>8</sup> mais les critères retenus pour définir l'insuffisance rénale n'étaient pas assez sensibles et la plupart des patients avaient une fonction rénale normale de base. Cela n'était pas le cas dans ALTITUDE qui incluait des patients atteints de néphropathie diabétique, avec micro- ou macroprotéinurie et altération de la fonction rénale à l'inclusion, ayant donc un risque beaucoup plus élevé d'insuffisance rénale aiguë sous double blocage du SRA. De plus, la réduction supplémentaire de pression artérielle induite par l'aliskiren chez les patients de l'essai ALTITUDE qui avaient une pression artérielle subnormale à l'inclusion, a amplifié le risque de diminution du DFG en réduisant la pression intraglomérulaire de façon plus marquée. En effet, chez les patients ayant une maladie rénale chronique, l'altération de l'autorégulation rénale fait que la pression intraglomérulaire varie de façon linéaire avec les variations de pression artérielle moyenne. Tous les événements indésirables sus-cités peuvent aussi avoir été aggravés par les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques de l'aliskiren (très longue demi-vie pharmacocinétique (≈ 40 h), accumulation dans le plasma et les reins au cours d'administrations répétées). Les concentrations plasmatiques d'aliskiren chez les patients

diabétiques de l'essai ALTITUDE pourraient aussi avoir été encore augmentées en raison de l'effet combiné de l'âge, de la présence d'une insuffisance rénale de base et de la probable coprescription d'une statine (atorvastatine spécifiquement) sur la pharmacocinétique de l'aliskiren.

**En conséquence, les agences européenne, française et américaine des médicaments ont contre-indiqué l'utilisation de l'aliskiren en association avec un IEC ou un ARA2 chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 ou chez les patients insuffisants rénaux et ne recommandent pas l'utilisation de ces associations chez les autres.**

### Conclusion

L'aliskiren a offert la possibilité théorique d'une nouvelle voie thérapeutique dans le traitement de l'HTA, de l'insuffisance cardiaque et des néphropathies protéinuriques, avec comme avantage théorique sa plus grande sélectivité, l'inhibition de l'étape limitante de la formation de l'angiotensine II et la mise au repos du SRA. L'essai ALTITUDE a abouti à un risque accru d'événements indésirables graves lorsque l'aliskiren était combiné à un IEC ou un ARA2 du fait d'un blocage trop complet du SRA. La place de l'aliskiren dans l'arsenal thérapeutique reste donc à définir. D'autres grands essais dans l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique, ainsi que chez les patients âgés, sont en cours et n'ont pas été interrompus à ce jour.

Dans l'immédiat, il faut se reporter aux recommandations de la Haute Autorité de santé stipulant que l'aliskiren est indiqué dans le traitement de l'HTA essentielle. Il peut être utilisé seul ou associé à d'autres antihypertenseurs, sauf les IEC et les ARA2. •

### Références

1. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1663-71.
2. European Medicines Agency starts review of aliskiren-containing medicines following termination of ALTITUDE study. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/12/WC500119982.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/12/WC500119982.pdf)
3. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-92.
4. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004;109:2492-9.
5. Azizi M, Menard J, Bissery A, et al. Hormonal and hemodynamic effects of aliskiren and valsartan and their combination in sodium-replete normotensive individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:947-55.
6. Solomon SD, Shin SH, Shah A, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2011;32:1227-34.
7. Harel Z, Gilbert C, Wald R, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344: e42.
8. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail* 2008;14:181-8.

M. Monge déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

M. Azizi déclare des interventions ponctuelles pour Novartis, Actelion, Sanofi, et Servier.